

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt karboplatiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinoille saattamisen jälkeisen kokemuksen mukaan tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet karboplatiinia yksin tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on esimerkiksi suuren jakautumisnopeuden tai tuumoritaakan tai merkittävän solunsalpaajaherkkyuden vuoksi korkea riski sairastua tuumorilyysioireyhtymään, on seurattava huolellisesti ja heidän kohdallaan on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

Lääkeaineen aiheuttama immunohepolyttinen anemia on tunnettu komplikaatio, jota on raportoitu useiden platinasuolujen yhteydessä. Karboplatiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu raportointijaksolla hemolyyttistä anemiaa, johon on liittynyt serologisia lääkeaineen aiheuttamia vasta-aineita. Kun otetaan huomioon havaitut kuolemantapaukset ja karboplatiinivasta-aineet potilaiden näytteissä, jotka viittaavat niiden mahdolliseen rooliin hemolyyttisen anemian kehittymisessä, pidetään tarpeellisena lisätä karboplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin varoitus, jossa kerrotaan tästä riskistä.

Vuosia karboplatiinihoidon ja muiden solunsalpaajahoitojen jälkeen on raportoitu akuuttia promyelosyyttileukemiaa (APL) ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS)/akuuttia myelooista leukemiaa (AML). Vaikka useimpiin tapauksiin liittyi muita samaan aikaan käytettyjä lääkkeitä (esim. etoposidi, tegafuuri, syklofosfamidi ja ifosfamidi, joiden tiedetään aiheuttavan sekundaarisia kasvaimia) ja muu pahanlaatuinen sairaus, tapausten esiintymisen ja karboplatiinialtistuksen välistä syyuhdetta ei ole voitu sulkea pois. Valmistetietoihin on lisättävä varoitus, jonka mukaan tällaisia tapahtumia on havaittu.

Ajallisesta suhteesta johtuen raportointijaksolla kerätyt, veno-okklusiivista tautia koskevat tiedot (mm. tapaukset, joihin sisältyivät kuolemantapaukset, ja lähdeaineistot) tukevat veno-okklusiivisen taudin esiintymisen ja karboplatiinialtistuksen välistä mahdollista syyuhdetta. Pidetään tarpeellisena seurata potilaita maksan toiminnan poikkeavuuden ja portahypertension merkkien ja oireiden varalta, mikäli ne eivät selvästi johdu maksan etäispesäkkeistä.

Tästä syystä tarkastettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset karboplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Karboplatiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karboplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karboplatiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

#### **Valmisteyhteenvedo**

- Kohta 4.4

[Tähän kohtaan on lisättävä seuraavat kappaleet:]

#### **Hematologinen toksisuus**

**Karboplatiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiaa, johon on liittynyt serologisia lääkeaineen aiheuttamia vasta-aineita. Tämä tapahtuma voi johtaa kuolemaan.**

[...]

**Vuosia karboplatiinihoidon ja muiden solunsalpaajahoitojen jälkeen on raportoitu akuuttia promyelosyyttileukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS)/akuuttia myelooista leukemiaa (AML).**

[...]

#### **Maksan veno-okklusiivinen sairaus**

**Maksan veno-okklusiivista sairautta (maksalaskimoita umpeuttavaa maksasairautta) on raportoitu, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Potilaita on seurattava maksan toiminnan poikkeavuuden ja portahypertension merkkien ja oireiden varalta, mikäli ne eivät selvästi johdu maksan etäispesäkkeistä.**

[...]

#### **Tuumorilyysioireyhtymää (TLS)**

**Markkinoille saattamisen jälkeisen kokemuksen mukaan tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet karboplatiinia yksin tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on esimerkiksi suuren jakautumisnopeuden tai tuumoritaakan tai merkittävän solunsalpaajaherkkyyden vuoksi korkea riski sairastua tuumorilyysioireyhtymään, on seurattava huolellisesti ja heidän kohdallaan on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.**

[...]

- Kohta 4.8

[Seuraava lääkkeen haittavaikutus on lisättävä kohtaan *Aineenvaihdunta ja ravitsemus* ja esiintyvyydeksi on merkittävä tuntematon :]

#### **Tuumorilyysioireyhtymää**

#### **Pakkausseloste**

- Kohta 2

[Tähän kohtaan on lisättävä seuraavat kappaleet:]

**Karboplatiinihoidon aikana teille annetaan lääkkeitä, jotka auttavat vähentämään tuumorilyysioireyhtymäksi kutsutun, mahdollisesti hengenvaarallisen komplikaation**

**todennäköisyyttä. Tuumorilyysioireyhtymää aiheuttavat veren kemiallisen koostumuksen häiriöt, jotka johtuvat verenkiertoon vapautuvista aineksista kuolevien syöpäsolujen hajotessa.**

- Kohta 4

Esiintyvyys tuntematon\*

**- lihaskouristukset, lihasheikkous, sekavuus, näkökyvyn menetys tai näköhäiriöt, epäsäännöllinen sydämen syke, munuaisten vajaatoiminta tai epänormaalit verikoetulokset (tuumorilyysioireyhtymän oireet, joita syöpäsolujen nopea hajoaminen saattaa aiheuttaa) (ks. kohta 2).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	26.11.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25.01.2017

## **LIITE I**

### **PRAC:n PSUR-arviointiraportti**